



ФАКТОРИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТОСТІ ТА НАБУТОГО ІМУНІТЕТУ ПОРОЖНИНИ РОТА

*Методичні вказівки для студентів II–III курсів
за спеціальностями
«Медицина», «Педіатрія», «Стоматологія»
освітньо-кваліфікаційного рівня «Магістр»*

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

**ФАКТОРИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТОСТІ
ТА НАБУТОГО ІМУНІТЕТУ ПОРОЖНИНИ РОТА**

***Методичні вказівки для студентів II–III курсів
за спеціальностями
«Медицина», «Педіатрія», «Стоматологія»
освітньо-кваліфікаційного рівня «Магістр»***

Затверджено
Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 16 від 27.11.2025.

**Харків
ХНМУ
2025**

Фактори неспецифічної резистентності та набутого імунітету порожнини рота : метод. вказ. з дисципліни «Мікробіологія, вірусологія та імунологія» для студентів II–III курсів за спеціальностями «Медицина», «Педіатрія», «Стоматологія» освітньо-кваліфікаційного рівня «Магістр» / упоряд. Н. І. Коваленко. Харків : ХНМУ, 2025. 32 с.

Упорядник Н. І. Коваленко

Обґрунтування теми

У порожнині рота в процесі онтогенезу постійно формується і вдосконалюється система місцевого захисту, до якої належать структурні компоненти, мікроекологічна система біоплівки, численні фактори неспецифічної резистентності і специфічного мукозального імунітету. Вхідними воротами для антигенів та алергенів є слизова оболонка порожнини рота, в якій відбуваються гуморальні та клітинні реакції імунітету, спрямовані на підтримання гомеостазу і захист від чужорідних антигенів різної етіології. Ці реакції можуть спричинити первинні та вторинні пошкодження. Механізми колонізаційної резистентності, які діють у секретах і тканинах щелепно-лицевої ділянки, забезпечують захист від інфекційних агентів, але з іншого боку, вони є важливим чинником розвитку стоматологічних захворювань. Порушення захисних механізмів місцевого імунітету призводить до якісних і кількісних змін мікробіоти порожнини рота та патологічних процесів слизової оболонки, твердих тканин зубів і пародонта, що спричиняє дисбіоз.

Мета:

– загальна: вивчити особливості неспецифічної резистентності та набутого імунітету порожнини рота;

– конкретна:

а) знати:

1) основні фактори неспецифічної резистентності та набутого імунітету у різних біотопах порожнини рота;

2) особливості захисних імунних механізмів при карієсі, захворюваннях пародонта та гнійно-запальних процесах порожнини рота;

3) характеристику основних захисних механізмів імунітету порожнини рота при захворюваннях бактеріальної, вірусної та грибової етіології;

4) особливості реакцій гіперчутливості у порожнині рота;

5) методи дослідження основних факторів неспецифічної резистентності та набутого імунітету порожнини рота;

б) уміти:

1) дотримуватися правил роботи і техніки безпеки з клінічним матеріалом, апаратурою;

2) визначати активність лізоциму у слині;

3) давати оцінку результатам дослідження.

Матеріальне та методичне забезпечення теми: презентація, таблиці, схеми, методичні вказівки, посуд та обладнання для виконання практичної роботи.

Зміст заняття

Місцевий імунітет порожнини рота є складною системою захисту, спрямованою на підтримання гомеостазу і протидії генетично чужорідним агентам ендogenous та екзогенного походження. Ця система складається з органів, тканин і клітин, базується на механізмах розпізнавання чужорідної інформації (антигенів) та формуванні імунної відповіді. Місцевий імунітет бере участь у формуванні колонізаційної резистентності, яка забезпечує стійкість до патогенних мікроорганізмів та надлишкової умовно-патогенної мікробіоти. *Система колонізаційної резистентності*, в свою чергу, складається з певних біотопів (зубні бляшки, слизові оболонки, ясенні борозни, ротова рідина), заселених специфічною мікробіотою особливого якісного і кількісного складу, яка характеризується певними механізмами синергічної та антагоністичної дії, а також різноманітними факторами неспецифічної резистентності.

Захисні механізми місцевого імунітету порожнини рота поділяють на дві групи:

- неспецифічна (вроджена) резистентність, існує до контакту з мікроорганізмами (чужорідними агентами);
- специфічна (імунна) резистентність, яка виробляється у відповідь на проникнення певних мікроорганізмів і залежить від структури їхніх антигенів та контролюється генами імунної відповіді.

Неспецифічні фактори захисту порожнини рота поділяють на:

- *механічні*, які представлені слизовою оболонкою, емаллю, дентином і пелікулою зубів;
- *гуморальні*, які знаходяться у ротовій рідині (ферменти, білки, комплемент, інтерферон тощо);
- *клітинні* (клітини, які беруть участь у фагоцитозі).

Специфічні (імунні) фактори резистентності спрямовані на розпізнавання та елімінацію генетично чужорідної інформації і поділяються на гуморальні (антитіла) та клітинні (Т- і В-лімфоцити).

Фактори неспецифічної резистентності порожнини рота

Основні структурні компоненти, які здійснюють механічний захист:

- слизова оболонка та підслизовий шар порожнини рота;
- тверді тканини зубів (емаль, дентин та пелікула);
- ротова рідина (слина) з чисельними гуморальними і клітинними бактерицидними факторами.

Слизова оболонка порожнини рота, тверді тканини зубів і пелікула на їхній поверхні є непроникними для більшості мікроорганізмів. У разі їх пошкодження при травмах, карієсі, інфекційних ураженнях слизової оболонки виникають сприятливі умови для проникнення мікроорганізмів та розвитку запального процесу.

Слизова оболонка порожнини рота виконує функцію захисту підлеглих тканин від механічних пошкоджень, окрім того, що вона функціонує як основний бар'єр та ворота для потрапляння їжі, мікробів та алергенів, що переносяться повітрям, у шлунково-кишковий тракт. Вона складається з багатошарового плоского епітелію та сполучної тканини, що лежить під нею, яка називається власною пластинкою (*lamina propria*). Численні слинні залози виробляють слиз, який покриває поверхню епітелію.

Жувальна слизова оболонка (тверде піднебіння та ясна) складається зі зроговілого епітелію, щільно прикріпленого до підлеглих тканин колагеновою сполучною тканиною, тоді як вистилаюча (щічна, під'язикова) слизова оболонка складається з незроговілого епітелію, який підтримується більш еластичною та гнучкою сполучною тканиною. Епітелій постійно замінюється шляхом поділу клітин у глибших шарах, і оновлення відбувається швидше в слизовій оболонці, ніж у жувальних ділянках. Епітелій на тильній стороні язика є спеціалізованим, розглядається як мозаїка зроговілого та незроговілого епітелію.

Епітелій відокремлений та пов'язаний міцними інтегративними зв'язками з нижньою позаклітинною матриксною тканиною за допомогою фіброзної базальної мембрани. Фізичні бар'єри створюються завдяки унікальній архітектурній цілісності стратифікованого епітелію, де епітеліальні клітини з'єднані між собою щільними контактами. Таким чином, епітелій ротової порожнини забезпечує першу лінію захисту від різноманітних подразників навколишнього середовища та мікробних подразників. Міжклітинна взаємодія є важливою в багатьох фізіологічних процесах епітелію, вона може швидко перебудовуватися сама собою за різних фізіологічних та патологічних умов. Однак за наявності деяких захворювань, таких як інфекційні, аутоімунні та рак, вона може бути порушена.

Механічний захист неушкодженої слизової оболонки здійснюється шляхом змивання мікроорганізмів слиною, очищення слизової оболонки у процесі їжі, адгезії на клітинах злушеного епітелію. При цьому значна частина мікроорганізмів переміщається до шлунка, кисле середовище якого згубно діє на них. Слина, крім того, що змиває мікроорганізми, діє і бактерицидно завдяки наявності в ній біологічно активних речовин. Стан слини також впливає на нормальне функціонування слизової оболонки, процеси мінералізації та демінералізації емалі.

Зміна структури слизової оболонки та бар'єрних функцій призводить до патологій порожнини рота, а також до системних захворювань. У роті людини існує близько 700 видів мікроорганізмів, що становлять мікробіоту порожнини рота, яка відіграє важливу роль в індукції, навчанні та функціонуванні імунної системи господаря. Імунна система підтримує симбіотичні відносини господаря з цією мікробіотою. Перехресні перешкоди між

мікробіотою порожнини рота та імунною системою індукують різні механізми взаємодії в нормі та при захворюваннях.

Секреція слини та гуморальні фактори неспецифічної резистентності. Парні великі слинні залози (привушна, підщелепна, під'язична) разом з великою кількістю дрібних залоз по всій слизовій оболонці порожнини рота в нормі за добу виділяють 1,5–2 л слини. Слина – гіпотонічний розчин, за осмотичним тиском близький до плазми. Середнє значення рН – 6,7 (± 1). Слина складається майже на 99 % з води і лише 1–1,5 % припадає на сухий залишок, до складу якого входять неорганічні та органічні речовини, в т. ч. фактори неспецифічної та специфічної резистентності порожнини рота. Основні неорганічні речовини слини – електроліти (бікарбонат, хлорид, фосфати, калій, натрій, кальцій). У нормі слина в протоках слинних залоз стерильна. У порожнині рота вона відразу контамінується мікроорганізмами, які там знаходяться. Крім того, до неї надходять компоненти інтактних або пошкоджених клітин слизової оболонки та імунні клітини. Компоненти крові також проникають через рідину зубоясенної борозни, слизову оболонку і слизовий трансудат чи з кровотечею в результаті - пошкодження. Таку слину називають «ротова рідина» або «змішана слина».

Змішану слиною покриті всі поверхні порожнини рота. На поверхні зубів слина відіграє велику роль у формуванні пелікули, яка є тонким шаром білків слини. Основна роль пелікули полягає в фізико-хімічному захисті поверхні зубів. Крім того, на пелікулі проходить адгезія бактерій і колонізація поверхні зубів, що може призвести до розвитку карієсу та запалення тканин пародонта внаслідок відсутності належної гігієни порожнини рота. Слина відіграє також значну роль в імунному захисті слизової оболонки порожнини рота і початкових відділів шлунково-кишкового тракту.

Ротова рідина має також коагулюючі властивості, що обумовлено наявністю коагулянтної та фібринолітичної систем. У слині виявлені тромбопластин (ідентичний тканинному), антигепаринова субстанція та фактори, що входять до протромбінового комплексу, фібриназ тощо. Вони забезпечують місцевий гомеостаз, беручи участь у розвитку запальних, регенеративних процесів. При травмах, місцевих алергічних та запальних реакціях відбувається надходження із сироватки різних класів імуноглобулінів, що підтримує місцевий імунітет.

Слина містить значну кількість захисних білків, які чинять комбіновану дію. Виділяють п'ять типів сумісної дії захисних білків у змішаній слині. Перший тип білків викликає аглютинацію мікроорганізмів і склеює їх з поверхнями клітин або один з одним. Другий відповідає за лізис мікробної стінки. Третій і четвертий відповідають за протигрибкові і противірусні властивості слини. П'ятий тип взаємодії проявляється в імуномодуляторних або імуностимуляторних властивостях білків слини.

До гуморальних факторів неспецифічної резистентності, які містить слина, належать ферменти (лізоцим, лактоферин, лактопероксидаза та ін.), компоненти системи комплементу, інтерлейкіни, інтерферон та деякі інші білки.

Захисна роль ферментів слини може виявлятися у порушенні здатності мікроорганізмів фіксуватися (прилипати) до поверхні слизової оболонки рота чи поверхні зубів. Ферменти слини, впливаючи на декстрани, що знаходяться на поверхні клітин карієсогенного штаму *S. mutans* і руйнуючи його, позбавляють мікроорганізми здатності до фіксації і тим самим попереджають виникнення карієсу зуба. У змішаній слині людини визначається понад 60 ферментів, дія яких різноманітна. Найбільшу активність мають ферменти, що розщеплюють білки, нуклеїнові кислоти та вуглеводи (протеази та гліколітичні).

Бета-лізини – бактеріцидні фактори, що виявляють найбільшу активність щодо аеробних та спороутворюючих анаеробних мікроорганізмів. Вони викликають лізис бактеріальної клітини, діючи на цитоплазматичну мембрану.

Лізоцим (фермент ацетилмурамідаза) – муколітичний фермент, продуцентами якого є в основному мононуклеарні фагоцити. Він присутній у слині, слізній рідині, лімфоїдній тканині, материнському молоці та інших секретах людини та тварин. Має бактеріолітичну дію на грампозитивні бактерії за рахунок розщеплення глікозидних зв'язків полімерних N-глюкозамінів, що входять до складу бактеріальних клітинних стінок. Крім того, лізоцим посилює фагоцитоз і потенціює літичну активність комплексу sIgA з C3 фракцією комплементу щодо грамнегативних бактерій (*E. coli*), бере участь у регенерації біологічних тканин, може індукувати лізис пухлинних клітин. Також він зв'язує бактеріальні ліпополісахариди і токсини, які викликають запальні реакції і руйнують клітини. Лізоцим чутливий до дії кислот, основ та ультрафіолетових променів.

Лактоферин – катіонний глікопротеїд, який зв'язує метали. Основними його джерелами є слинні залози, нейтрофіли і клітини слизової оболонки. Лактоферин активний проти бактерій, грибів і вірусів. Він має позитивний заряд, що спричиняє зв'язування з мембранами бактерій та їх подальше руйнування. Крім того, лактоферин зв'язує залізо, яке необхідне для росту бактерій, а також бактеріальні адгезини і таким чином інгібує адгезію бактерій на епітеліальних клітинах. Протівірусна дія лактоферину базується на його здатності блокувати певні клітинні глюкозаміноглікани, які віруси використовують для адсорбції, а також на нейтралізації вірусів шляхом прямої взаємодії з ними.

Пероксидази. Лактопероксидаза – термостабільний фермент, який продукується слинними залозами, *міслопероксидаза* – нейтрофілами порожнини рота. Вони каталізують окислення тіоціанатів перекисом водню, в результаті

чого утворюється гіпотіоціонат, який виявляє сильну бактерицидну та фунгіцидну дію. Він стійкий до дії травних ферментів, активний у широкому діапазоні рН від 3,0 до 7,0, у порожнині рота блокує адгезію *S. mutans*. Лактопероксидаза виявлена у слині дітей вже у перші місяці життя.

Нуклеази (РНКаза та ДНКаза) розщеплюють нуклеїнові кислоти (в основному вірусні), захищаючи від проникнення вірусів через порожнину рота.

Амілаза – фермент, найбільші концентрації якого знайдено в слині привушної залози та в малих слинних залозах піднебіння. Найбільш відома функція – ендоаміноглікозидна активність. Розщеплюючи бета-1,4-глікозидні зв'язки алканів, наприклад, глікогену, амілаза утворює моно-, ди- й олігосахариди. Крім того, амілаза бере участь в утворенні набутої пелікули на поверхні зубів. Вона здатна зв'язуватися з пілями деяких бактерій і здійснює адгезію бактерій на поверхні зубів, що може спричинити як корисний імунний захист, так і шкідливу адгезію карієсогенних та парадонтогенних бактерій. На противагу цьому зв'язування бактерій може попереджувати адгезію бактерій шляхом блокування бактеріальних факторів адгезії, що призводить до потрапляння бактерій у шлунок та їх кислотного руйнування. Амілаза також зв'язує бактеріальні ліпополісахариди і токсини.

Муцини – великі високоглікозовані протеїни. Існує два основних підтипи – мембраноасоційовані та ті, що секретуються. Мембраноасоційовані муцини виділяються епітеліальними клітинами, залишаються на їхній поверхні і беруть участь у захисті цих клітин. Найбільша концентрація муцинів секретується під'язичною слинною залозою та малими слинними залозами піднебіння. Вони беруть участь в утворенні пелікули, яка покриває всі поверхні, та утворюють гель, який надає слині в'язкості. Муцини здатні аглютинувати бактерії, віруси та гриби.

Комплемент – багатокомпонентна система сироваткових білків. Біологічна функція комплементу полягає у лізисі бактеріальних клітин, посиленні фагоцитозу та участі у реакціях запалення. Фракція С3 системи комплементу виявлена у слинних залозах. Вона синтезується та секретується макрофагами. Умови для активації літичної дії системи комплементу на слизових оболонках порожнини рота менш сприятливі, ніж у кров'яному руслі. Агрегований sIgA може приєднуватися до комплементу і активувати його альтернативним шляхом через компонент С3. IgG та IgM забезпечують активацію комплементу за класичним шляхом через Ig-С3-С5-С9-мембраноатакуючий комплекс. Фракція С3 бере участь у реалізації ефektorних функцій активованої системи комплементу.

Інтерферон (ІФН) – низькомолекулярний білок-глікопротеїд, синтез якого індукується зазвичай вірусами або складними полімерами. Він присутній у всіх біологічних секретах, але під дією індукторів його кількість зростає. Інтерферон безпосередньо на вірус поза клітиною не діє, а зв'язується

зі спеціальними рецепторами клітини та впливає на процес репродукції вірусу всередині клітини на стадії синтезу білків. Синтезується інтерферон фібробластами слизової оболонки, макрофагами та лімфоцитами.

На сьогодні інтерферони поділяють за принципом імуногенних властивостей та відмінностей у генних послідовностях, які кодують різні популяції молекул ІФН. Залежно від цих ознак, а також від фізико-хімічних характеристик, механізму дії та на підставі низки інших факторів розрізняють три типи ІФН – I, II, III. Інтерферони I типу (α , β , ω , ϵ) продукуються та секретуються більшістю клітин організму у відповідь на дію вірусів та деяких інших агентів. До II типу відноситься ІФН- γ , який продукується клітинами імунної системи (Т-хелперами) у відповідь на дію чужорідних агентів. До III типу відноситься нещодавно відкритий ІФН- λ , який подібний до ІФН I типу.

Роль ясенної рідини в неспецифічній резистентності порожнини рота

Ясенна рідина – фізіологічне середовище порожнини рота, що заповнює ясенну борозну, і її функція полягає в промиванні ясенної борозни для видалення мікроорганізмів, їхніх продуктів та інших речовин. У нормі рідина ясенної борозни – тканинний трансудат, який надходить у ясенну борозну через міжклітинний простір у зоні сполучного і ясенного епітелію. У ясенній рідині містяться лейкоцити, мікроорганізми, ферменти, білкові фракції, десквамовані клітини епітелію, мінеральні речовини. Глибина ясенної борозни коливається від 0,5 до 2 мм, від неї залежить кількість ясенної рідини. У нормі протягом доби в ротову порожнину надходить 0,5–2,4 мл ясенної рідини. Запалення ясен призводить до підвищення проникності широкої капілярної сітки ясен, яка розташована безпосередньо під епітелієм. Це сприяє посиленню потоку рідини і зміні її характеру на плазмоподібний запальний ексудат з високим вмістом імуноглобулінів IgA, IgG, IgM і клітин запалення. Крім джерела антитіл, ясенна рідина – основне джерело проникнення в порожнину рота лейкоцитів (нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів).

Ясенна рідина є трансудатом сироватки крові і проникає в ясенну борозну завдяки вищій проникності посткапілярних венулів порівняно з капілярами та артеріолами. Кількість іонів натрію та калію в ясенній рідині вища, ніж у тканинах ясен, і значно нижча, ніж у плазмі крові. Вміст кальцію, фосфору, магнію, цинку, сірки, хлору та фтору практично ідентичний. Однаковий також білковий склад ясенної рідини та сироватки крові. Глобулінова фракція представлена білками – ферментами, IgG та ін. При запальних процесах кількість білка в ясенній рідині не змінюється. При запаленні слизової оболонки ясенного краю рідина надходить у ясенну борозну за рахунок збільшення проникності судинної стінки.

Фібринолітична активність ясенної рідини обумовлена фібринолізином і плазміногеном. Така активність необхідна у разі утворення фібринової плівки в місці з'єднання епітелію ясенного жолобка з поверхнею зуба, яка може ускладнювати вихід ясенної рідини в ясенну борозну. Особливе значення у складі ясенної рідини мають ферменти, оскільки вони відображають перебіг процесів, що відбуваються в тканинах пародонта.

Більше 50 % об'єму сполучної тканини ясен і близько 40 % органічної фракції альвеолярної кістки становить колаген, тому визначення активності колагенази та еластази в ясенній рідині має важливе діагностичне значення. Істотне збільшення активності цих ферментів свідчить про розвиток запальних та деструктивних процесів у тканинах пародонта. З іншого боку, деструктивна дія еластази та колагенази може бути пов'язана з недостатньою кількістю в ротовій рідині інгібіторів цих ферментів – білкових сполук, стабільних у кислому середовищі. Відомі інгібітори еластази, колагенази та інших протеїназ сироваткового походження: $\alpha 1$ -інгібітор протеїназ ($\alpha 1$ -ІІІ) та $\alpha 2$ -макроглобулін ($\alpha 2$ -М). У ясенній рідині практично здорових людей $\alpha 1$ -ІІІ не виявлено. Вміст $\alpha 1$ -ІІІ збільшується з посиленням запалення в тканинах пародонта внаслідок підвищеної його ексудації. При пародонтиті його вміст у 4,8 рази вищий, ніж при гінгівіті. Підтверджено, що інгібітори еластази нейтрофілів ясенної та ротової рідини є потужними факторами у підтримці постійного балансу, що забезпечує місцевий захист тканин пародонта. У ясенній рідині виявлено β -глюкуронідазу та лактатдегідрогеназу, які беруть участь у вуглеводному обміні. Збільшення рівня лактатдегідрогенази вказує на посилення анаеробного гліколізу в тканинах пародонта.

Клітинні фактори неспецифічної резистентності порожнини рота

До клітинних факторів місцевого захисту порожнини рота відносять епітеліальні клітини, клітини Лангерганса та лейкоцити, які знаходяться у слині та ясенній рідині. При цьому 95–97 % клітин з них складають нейтрофіли, 2–3 % – моноцити та 1–2 % – лімфоцити. Поліморфноядерні лейкоцити, моноцити, лімфоцити потрапляють у слину з ясенних кишень. В епітелії порожнини рота, крім лімфоїдних клітин, локалізовані різноманітні лейкоцити: нейтрофільні гранулоцити, дендритні клітини, макрофаги, натуральні кілери, тканинні базофіли. Нейтрофіли спільно з антитілами та компонентами системи комплементу здійснюють у порожнині рота свою безпосередню функцію – фагоцитоз мікроорганізмів. Моноцити і макрофаги беруть участь у процесах фагоцитозу мікроорганізмів, а також виробляють деякі компоненти системи комплементу, інтерлейкін-1 та інтерферони, що активують лімфоцити.

За гомеостатичних умов *моноцити*, що походять з кісткового мозку, потрапляють у тканини та диференціюються на тканинноспеціалізовані макрофаги, зокрема клітини Лангерганса. Резидентні макрофаги слизової

оболонки рота демонструють низку різноманітних функцій залежно від різних факторів, з якими вони стикаються в своєму середовищі, включно з архітектурою тканин та мікробіотою. Невелика частина клітин Лангерганса у ротовій порожнині, що походять з моноцитів, є більш спеціалізованою частиною тканинних макрофагів.

Основна захисна роль епітеліальних клітин полягає в їхній здатності до адгезії мікроорганізмів з подальшим їх видаленням у результаті десквамації епітелію. У слизових оболонках містяться й інші нелімфоїдні клітини – *дендритні*, які виконують імунологічну функцію. Вони активуються інфікованими клітинами тканин, мігрують до зони ушкодження, де і розпізнають та захоплюють чужорідний антиген, який потім доставляють до лімфатичного вузла. У лімфатичному вузлі дендритні клітини представляють цей антиген Т-лімфоцитам-хелперам, що призводить до їх активації. Дендритні клітини беруть участь у формуванні імунної пам'яті та імунної толерантності щодо власних антигенів. При зниженні їхнього рівня відбувається послаблення резистентності слизових оболонок до інфекцій, схильність до аутоімунних і алергічних реакцій.

Між колагеновими волокнами та навколо судин розташовуються *опасисті клітини* – потенційні учасники алергічних реакцій анафілактичного типу. Вони містять гістамін і гепарин, регулюють проникність судин, підтримують баланс рідин у тканинах, беруть участь у алергічній реакції негайного типу.

Плазматичні клітини сполучної тканини забезпечують місцевий синтез антитіл, головним чином – імуноглобулінів класу IgA.

У місцевому імунитеті ротової порожнини велику роль відіграють клітини сполучної тканини слизової оболонки. Основну масу цих клітин складають фібробласти та тканинні макрофаги, які легко мігрують у вогнище запалення. *Фібробласти* – великі рухливі відросткові клітини, які синтезують різні цитокіни, компоненти міжклітинної речовини, а також беруть участь у її внутрішньо- та позаклітинному руйнуванні. *Гістіоцити* – тканинні макрофаги, високорухливі веретеноподібні або відростчасті клітини, що поглинають і перетравлюють пошкоджені і загиблі клітини й компоненти міжклітинної речовини, екзогенні клітини та мікроорганізми, беруть участь в індукції імунної відповіді як антигенпредставляючі клітини, регулюють роботу інших клітин, перш за все, фібробластів.

Підтримуючий апарат зубів, зокрема періодонт бере активну участь у захисних реакціях порожнини рота. Захисна функція періодонта забезпечується різноманітними імунокомпетентними клітинами, що входять до його складу (макрофаги, антигенпредставлючі клітини, лейкоцити, опасисті клітини) і перешкоджають проникненню до кореня зуба і далі в пульпу мікроорганізмів і шкідливих речовин та виникненню пухлин.

Макрофаги розташовані у власній пластинці слизової оболонки під епітелієм і є одними з перших клітин, які взаємодіють з мікроорганізмами та мікробними продуктами. За фізіологічних умов макрофаги важливі для оновлення клітин та підтримки позаклітинного середовища, а також необхідні для розпізнавання та знищення патогенних мікроорганізмів. Розпізнавання мікробів макрофагами також призводить до вироблення прозапальних цитокінів, які сприяють ініціації запалення. Крім того, макрофаги можуть діяти як антигенпрезентуючі клітини, співпрацюючи з раннім розвитком набутого імунітету.

Фагоцитоз – філогенетично найбільш давня форма неспецифічної захисної реакції організму. Провідну роль у фагоцитозі відіграють нейтрофільні гранулоцити і макрофаги. Вони захоплюють мікроорганізми та інші клітини і частинки та перетравлюють їх у лізосомах за допомогою високоактивних гідролітичних ферментів – протеаз, пептидаз, нуклеаз, фосфатаз, ліпаз, карбоксилаз (близько 60 ферментів) та вільних радикалів. Крім того, нейтрофільні фагоцити виділяють протеолітичні ферменти типу еластази, катепсинів D та E, беруть участь у резорбції рубцевих змін слизової оболонки, фіксації імунних комплексів на базальних мембранах капілярів.

Макрофаги порожнини рота важливі для об'єднання вродженої та адаптивної імунної відповіді. Макрофаги та клітини Лангерганса експресують високі рівні МНСII, поглинають частинковий антиген та можуть презентувати його Т-клітинам. Цікаво, що клітини Лангерганса порожнини рота, на відміну від інших тканинних макрофагів та подібно до дендритних клітин, можуть мігрувати до лімфатичних вузлів для презентації антигену Т-клітинам.

На розвиток запальної реакції впливає *стан цитокінової регуляції*. В слині знаходиться більшість як про-, так і протизапальних цитокінів, таких як IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN γ . Джерелом їх є вбудовані в епітелій слизових оболонок лімфоцити і макрофаги, епітеліальні клітини слизових оболонок і слинних залоз. Іншим джерелом може бути їх транссудація із сироватки крові.

Усі види клітин слизової оболонки порожнини рота тісно взаємодіють через розчинні чинники. Так, наприклад, епітеліальні клітини виробляють IL-1, TNF- α , CSF та інші цитокіни, що впливають на клітини Лангерганса. Вони, у свою чергу, виробляють цитокіни, що активують наївні Т-лімфоцити до синтезу цитокіну IL-2 і можуть регулювати диференціювання Т-хелперів. Цитокіни епітеліальних клітин діють на ріст та функціональну активність фібробластів прилеглої сполучної тканини.

Таким чином, у порожнині рота постійно діє велика кількість неспецифічних факторів, що мають механічний, хімічний та біологічний вплив на розвиток у ній інфекційного процесу. При цьому захисна активність цих факторів є не головною, а побічною їх функцією, оскільки в нормі

(за відсутності інфекційної агресії) вони беруть участь у різних фізіологічних процесах, що відбуваються в порожнині рота (змочування їжі, роздроблення та перетравлення її твердих компонентів тощо).

Специфічні фактори антимікробної резистентності, що діють у порожнині рота (гуморальні та клітинні)

Імунна система порожнини рота складається з тканин, лімфатичних судин та клітин. Тканинна система місцевого імунітету порожнини рота та ротоглотки представлена мигдаликами системи лімфоїдного кільця Вальдейєра – Пирогова, лімфатичними вузлами, мукозоасоційованою лімфоїдною тканиною.

Глоткові і піднебінні мигдалики є скупченням лімфоїдної тканини, яка розташована в криптах слизової оболонки й представлена вузликами (фолікулами) і міжвузликовою дифузною тканиною. У фолікулах знаходяться макрофаги, дентритні клітини, Т- та В-лімфоцити. У В-залежних зонах фолікул утворюються плазмочити, які секретують переважно імуноглобуліни класу А, хоча можуть синтезувати й антитіла інших класів. У міжвузликівій тканині знаходиться Т-зона, в якій відбувається бластотрансформація та дозрівання Т-лімфоцитів.

Слизова оболонка ротової порожнини та великі слинні залози за допомогою лімфатичних судин пов'язані з регіонарними лімфатичними вузлами, що залучаються до захисних реакцій ротової порожнини як за нормальних умов, так і при патології. У слизовій оболонці органів порожнини рота (губ, щік, ясен) є мережа лімфокапілярів, які з'єднуються з лімфатичними капілярами слизової оболонки мигдаликів, язика та гортані.

Лімфовузли є периферичними органами імуногенезу. Вони здійснюють антигензалежне (за участю антигену) диференціювання Т- і В-лімфоцитів та специфічні і неспецифічні захисні (іmunні) реакції.

Клітини вродженої іmunної системи стратегічно розташовані на межі між організмом господаря та мікробіомом. Ці клітини здатні розпізнавати мікроорганізми або продукти їхнього метаболізму та перетворюють сигнали на фізіологічні реакції для регулювання мікробної екології.

Лімфоцити порожнини рота

1. Внутрішньоєпітеліальні лімфоцити.
2. Лімфоцити власної платівки (lamina propria) слизової оболонки – В-лімфоцити та плазмочити). Вони переважно розташовані дисоційовано, але в окремих ділянках формують різні за розмірами лімфоїдні вузлики.
3. Лімфоцити та плазмочити слинних залоз.
4. Лімфоцити періодонта та пульпи.

Гуморальні фактори набутого імунітету. Специфічним імунітетом називається здатність макроорганізму вибірково реагувати на чужорідні антигени. Найважливішими специфічними гуморальними факторами

захисту порожнини рота є імунні гамма-глобуліни (імуноглобуліни) sIgA, IgA, IgM, IgG. Співвідношення імуноглобулінів у порожнині рота інше, ніж у сироватці крові та ексудатах. Якщо в сироватці крові людини в основному представлені IgG, а IgA містяться в невеликій кількості, то в слині рівень IgA може бути у 100 разів вищим, ніж концентрація IgG.

Основна роль у специфічному захисті у слині належить імуноглобулінам класу А. Вони пригнічують адгезію бактерій до епітеліальних клітин і зубної емалі, завдяки чому патологічні властивості збудника не реалізуються, перешкоджають всмоктуванню антигенів. Секреторні IgA мають виражену бактерицидність, антивірусні та антиоксидантні властивості, активують комплемент, стимулюють фагоцитоз, відіграють вирішальну роль у реалізації резистентності до інфекції. Крім того, sIgA-антитіла утворюють із чужорідними антигенами та алергенами імунні комплекси, які виводяться з організму за участю макрофагів та системи комплементу. В осіб із дефіцитом sIgA алергени безперешкодно адсорбуються на слизовій оболонці і надходять у кров, що може спричиняти алергічні реакції.

IgA представлені в організмі двома різновидами: сироватковим та секреторним. Сироватковий IgA за своєю будовою мало чим відрізняється від IgG і складається з двох пар поліпептидних ланцюгів, з'єднаних дисульфідними зв'язками. Він є мономером, тоді як секреторний імуноглобулін sIgA є димером. Секреторний імуноглобулін має дві молекули мономеру IgA, з'єднані J-ланцюгом і глікопротеїном SC (секреторний компонент), який забезпечує стійкість sIgA до протеолітичних ферментів слини, оскільки чутливі до дії ферментів пептидні зв'язки в молекулах секреторного IgA закриті внаслідок приєднання секреторного компонента (рис. 1).

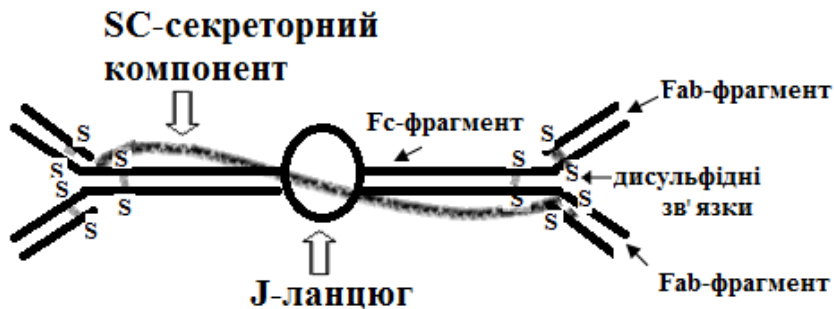


Рис. 1. Молекулярна структура секреторного імуноглобуліну sIgA

Синтез секреторного IgA розглядається як кооперативний процес взаємодії двох клітинних систем: місцеві плазматичні клітини власної платівки слизової оболонки та слинних залоз секретують IgA, аналогічний сироватковому, а секреторний компонент (SC-глікопротеїн) синтезується

в апараті Гольджі епітеліальних клітин. На базальній мембрані цих клітин відбувається зв'язування SC-компонента із двома молекулами IgA. J-ланцюг ініціює процес подальшої міграції, а глікопротеїн сприяє транспорту антитіл через шар епітеліальних клітин та подальшій секреції sIgA на поверхню слизової оболонки. Секреторний імуноглобулін А в секреті ротової порожнини може перебувати у вільній формі (зв'язує антиген Fab-фрагментом) або бути зафіксованим Fc-фрагментом на поверхні слизової оболонки, тим самим закриваючи рецептори адгезії для патогенної та умовно-патогенної флори. Транsepітеліальна ексудація секреторного імуноглобуліну А представлена на *рис. 2*.

До факторів, здатних стимулювати синтез sIgA, належать лізоцим, вітамін А, повноцінне збалансоване харчування (вітаміни, мікроелементи тощо).

Концентрація IgM у слині переважає концентрацію IgG (у сироватці співвідношення зворотне). Існує механізм виборчого транспорту IgM через епітеліальний бар'єр, тому при дефіциті секреторного IgA рівень IgM у слині зростає. Рівень IgG у слині низький і змінюється залежно від ступеня дефіциту IgA чи IgM.

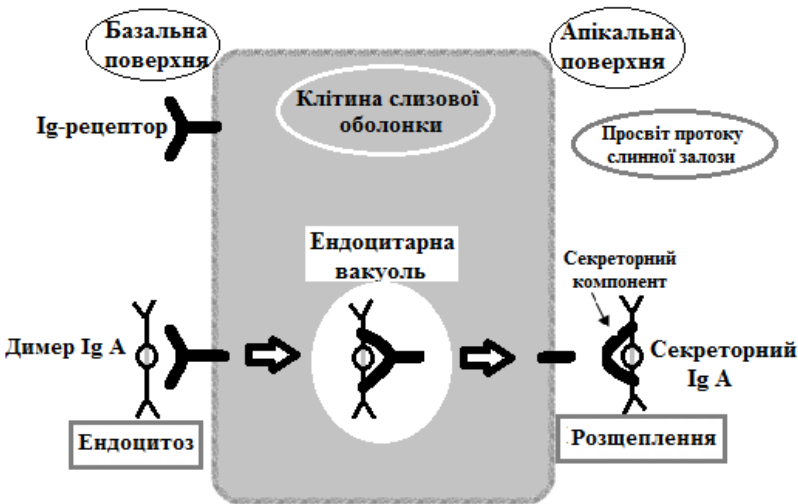


Рис. 2. Механізм секреції IgA на поверхні слизової оболонки: клітини слизової оболонки синтезують імуноглобуліновий рецептор, який вбудовується в базальну мембрану; димер IgA зв'язується з цим рецептором та транспортується до апікальної поверхні клітини за допомогою ендоцитарної вакуолі; при розщепленні рецептора вивільняється IgA, який все ще пов'язаний з частиною рецептора, що отримала назву «секреторний компонент» (*secretory piece*).

Клітинні фактори специфічної резистентності. Важливою ланкою специфічної імунної відповіді є Т- та В-лімфоцити. Регулюючи функцію в імунній відповіді виконують Т-хелпери, які поділяють на два типи. Т-хелпери 1-го типу (Тх1) продукують ІЛ-2 та ІФН- γ , тоді як Т-хелпери 2-го типу (Тх2) – ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-10. Лімфоцити Тх1 беруть участь у формуванні клітинного імунітету, а Тх2 – гуморального. Одні цитокіни здатні стимулювати запальні реакції (ФНП, ІЛ-1a і b, ІЛ-8, ІЛ-11), а інші, навпаки, їх пригнічують (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13). В-лімфоцити зумовлюють вироблення імуноглобулінів плазматичними клітинами.

Основною популяцією лімфоцитів у епітелії слизових оболонок є Т-лімфоцити. Вони розташовані здебільшого поблизу базальної мембрани між епітеліальними клітинами слизової оболонки і lamina propria, позначаються як внутрішньоепітеліальні.

У lamina propria і в підслизовому шарі межують Т-, В- та натуральні кілери (NK), але чисельно переважають В-клітини – продуценти високоафінних ІgА-антитіл та плазмоцити – «фабрики» цих антитіл. Паралельно з ефекторними клітинами при імунній відповіді завжди утворюються клітини пам'яті, які характеризуються більшою тривалістю життя, ніж наївні лімфоцити, та високою здатністю до рециркуляції.

Механізми реалізації специфічних імунних реакцій у порожнині рота. Виділяють імунну відповідь на Т-залежні і Т-незалежні антигени. Т-залежні антигени не здатні активувати В-лімфоцити без Т-хелперів (рис. 3А). До цієї групи належать більшість антигенів. Результатом активації В-лімфоцитів за участю Т-хелперів є продукція плазмоцитами ІgМ і ІgG та формування В-лімфоцитів пам'яті. Т-незалежні антигени можуть активувати В-лімфоцити і викликати їх бласттрансформацію та поділ без участі Т-хелперів (рис. 3Б). При цьому плазмоцити здатні секретувати лише ІgМ і не відбувається утворення В-лімфоцитів пам'яті. До таких антигенів належать високомолекулярні полісахариди мікроорганізмів, які зв'язуються з поверхневими рецепторами В-лімфоцитів.

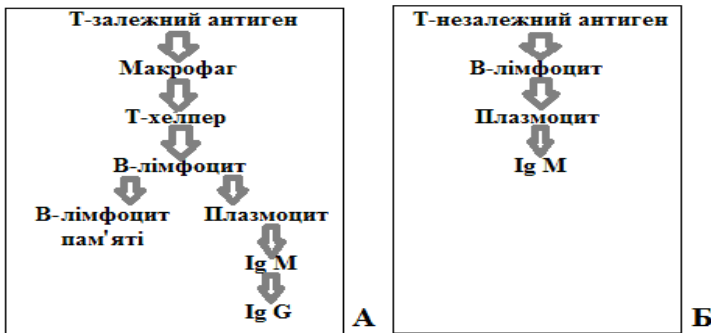


Рис. 3. Механізм імунної відповіді на Т-залежні (А) і Т-незалежні (Б) антигени

Послідовність захисних реакцій у порожнині рота в перші години після проникнення антигену полягає в дії факторів вродженого імунітету. При високій активності цієї ланки захисту будь-який збудник може бути знищений на місці вхідних воріт до розвитку адаптивного імунітету.

Епітеліальні клітини першими розпізнають мікроорганізми, що призводить до виділення антимікробних пептидів, синтезу цитокінів, які залучають до вхідних воріт клітини вродженого імунітету, насамперед резидентні дендритні клітини, макрофаги та нейтрофільні гранулоцити. Одночасно відбувається опсонізація збудника компонентами системи комплементу та антитілами і фагоцитоз мікроорганізмів. Мікроорганізми захоплюються антигенпрезентуючими клітинами (АПК) – макрофагами і дендритними клітинами (рис. 4). Ці клітини активуються та синтезують комплекс прозапальних цитокінів та хемокінів, які додатково стимулюють клітини вродженого імунітету та посилюють їх приплив у вогнище запалення. У разі Т-незалежного антигену АПК презентують антигени цитотоксичним Т-лімфоцитам або В-лімфоцитам. Завдяки дії Т-залежного антигену АПК синтезують інтерлейкін-1, під впливом якого відбувається активація і диференціювання «нульових» Т-хелперів з утворенням Тх1 та Тх2. Тх1 беруть участь у стимуляції клітинного імунітету, а Тх2 – гуморального, активуючи В-лімфоцити. Після реакції бласттрансформації перші диференціюються в ефекторні Т-лімфоцити і Т-лімфоцити пам'яті, другі – в плазмоцити, які продукують секреторні антитіла (sIgA), і В-лімфоцити пам'яті. Останні впродовж деякого часу перебувають у лімфоїдних вузликках в осілому стані, а потім включаються у лімфо- або гемоциркуляцію, потрапляючи до інших периферичних органів імуногенезу. У мигдалики вони повертаються через посткапілярні венули, заселяючи прилеглі ділянки слизової оболонки. Тут вони забезпечують місцевий імунітет, перетворюючись після антигенної стимуляції на плазмоцити.

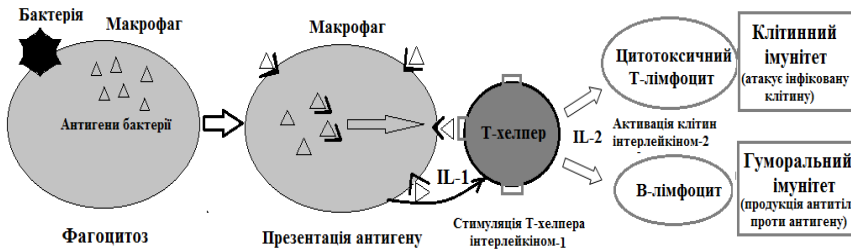


Рис. 4. Кооперація клітин в імунній відповіді на Т-залежний антиген

Імунологічна пам'ять забезпечується субпопуляціями Т- та В-клітин пам'яті, які знаходяться в лімфовузлах, тканинах ясен та пародонта. При повторному контакті з антигенами клітини пам'яті забезпечують значно швидший розвиток гуморальних і клітинних реакцій – вторинної імунної відповіді.

Імунологічна толерантність порожнини рота – це стан, при якому імунна система порожнини рота не реагує на певні антигени, в т. ч. на власні антигени організму або на антигени, присутні в ротовій порожнині (наприклад, компоненти мікробіоти). Цей стан забезпечує нормальне функціонування порожнини рота, не викликаючи запалення чи аутоімунних реакцій. Ауто толерантність – це природна імунологічна толерантність організму до власних тканин, яка формується при ембріональному розвитку. Порушення імунної толерантності до власних антигенів призводить до розвитку аутоімунних захворювань.

Узагальнена характеристика мукозальної імунної системи та неспецифічних і специфічних механізмів захисту порожнини рота надана в таблиці.

Характеристика мукозальної імунної системи порожнини рота

Органи та окремі утворення	Основні механізми захисту	Реакції та феномени
ОРГАНИ	ЗАХИСТ ВІД ПРИКРІПЛЕННЯ ТА ПРОНИКНЕННЯ МІКРООРГАНІЗМІВ	РЕАКЦІЇ
		Фагоцитоз. Запалення. Розпізнавання та зв'язування антигенів антитілами. Опсонізація.
Мигдалики Слинні залози Лімфатичні вузли	Цілісність слизової оболонки. Фізіологічна десквамація епітелію. Створення умов, несприятливих для мікроорганізмів	Антитілозалежна цитотоксичність. Розпізнавання антигенів В- і Т-лімфоцитами. Індукція імунної відповіді. Реакції гуморального і клітинного імунітету
МУКОЗОАСОЦІЙОВАНА ЛІМФОЇДНА ТКАНИНА	ЗАХИСТ ВІД МІКРООРГАНІЗМІВ, ЯКІ ПРИКРІПИЛИСЯ ТА ПРОНИКЛИ	ФЕНОМЕНИ Імунологічна пам'ять. Імунологічна толерантність
	ВРОДЖЕНИЙ ІМУНІТЕТ	
	Гуморальні фактори (лізоцим, лактоферин, інтерферон, муцини, комплемент тощо)	
	Клітинні фактори (нейтрофіли, макрофаги, дендритні клітини)	
	НАБУТИЙ ІМУНІТЕТ	
	Гуморальні фактори (антитіла)	
	Клітинні фактори (лімфоцити)	

Колонізаційна резистентність порожнини рота

Неспецифічні захисні фактори слини та секреторний IgA входять до функціонального поняття «бар'єр колонізаційної резистентності» слизових оболонок, у формуванні якого також бере участь нормальна мікробіота конкретного біотопу.

Колонізаційна резистентність слизових оболонок є першою лінією захисту від патогенних мікроорганізмів. Щоб патогени проникли в організм людини, вони повинні знищити на певній ділянці слизової оболонки нормальну мікробіоту та інгібувати фактори місцевого імунітету, тобто «пробити» бар'єр колонізаційної резистентності.

Мукозальна імунна система слизової оболонки порожнини рота постійно піддається впливу мікроорганізмів, у т. ч. представників різноманітної спільноти коменсальних мікробів та їхніх метаболітів. Взаємодія між епітелієм та факторами вродженого та адаптивного імунітету має вирішальне значення для швидкого розпізнавання та ефективного знищення патогенів на поверхні епітелію. Як імунна система господаря, так і коменсальна мікробіота можуть впливати одна на одну для підтримки гомеостазу. Дисбіоз у мікробіоті призводить до порушення регуляції місцевої імунної відповіді.

Зниження функціональної активності клітин слизової оболонки порожнини рота і ротової рідини може призводити до активізації умовно-патогенної мікробіоти і навіть заміщення її патогенною, що сприяє розвитку дисбіозу різного ступеня тяжкості. Оскільки навіть у здорових людей мікроорганізми густо заселяють слизову оболонку, розвиток дисбіозу не обов'язково виникає через їх потрапляння в порожнину рота ззовні: це можуть бути мікроорганізми, що мешкають у зубній бляшці, на мигдаликах та інших епітопах порожнини рота.

Для досягнення як локального, так і системного гомеостазу при збереженні біологічної цілісності хазяїна потрібна дуже тонко регульована і добре скоординована взаємодія між імунною системою та мікробіотою.

Взаємодія мікробіоти порожнини рота та імунної системи хазяїна. У природних умовах мікробіота захисної біоплівки порожнини рота в першу чергу виконує функцію протимікробного фільтра, що запобігає колонізації біотопу патогенними мікроорганізмами та проникненню токсинів у внутрішнє середовище організму, насамперед у дихальну та травну системи.

Завдяки мікробіоті біоплівки організм людини регулює імунні відповіді місцевого та системного рівнів. Захисна біоплівка – це активний сорбент, який виводить із організму токсини. Вона підтримує енергетичний і трофічний обмін речовин, виконує роль специфічного регулятора, що підтримує гармонію взаємовідносин організму зі власною індигенною мікробіотою, а також з мікроорганізмами, транслокованими в біотоп під час прийому їжі та дихання. Сучасні моделі функціонування мікробіоти

біотопу порожнини рота, травної, дихальної систем та шкірного покриву свідчать про те, що антигени мікробіоти забезпечують не лише місцеві, а й системні імунні реакції організму.

З іншого боку, мікробіота порожнини рота може суттєво сприяти розвитку різних захворювань людини. Двома найпоширенішими захворюваннями, пов'язаними з ротовою порожниною, є карієс зубів та захворювання пародонта, викликані зазвичай накопиченням бактерій у ротовій порожнині, що призводить до запалення.

Мікробіота порожнини рота може залежати від імунної системи хазяїна. Існує низка захворювань або станів людини, які порушують баланс імунної системи хазяїна та впливають на стан мікробіоти. До таких захворювань або станів належать рак, аутоімунні захворювання, гематологічні злоякісні новоутворення та запальні захворювання. Це призводить до зміни симбіотичних відносин у порожнині рота, що спричиняє колонізацію або надмірний ріст потенційно патогенних видів, тим самим викликаючи патогенний процес, який призводить до різних патологій порожнини рота.

Роль мікрофлори порожнини рота в розвитку запальних процесів у тканинах пародонта. Ротова порожнина є екологічною нішою, в якій мешкають різноманітні та численні мікроорганізми, яких загалом виявлено 300–700 видів.

Скупчення бактерій у ділянці ясенного краю призводить до швидкого росту колоній мікробів: за 4 години їх кількість досягає 10^3 – 10^4 бактерій на 1 мм^2 поверхні, це відбувається в основному за рахунок стрептококів. Накопичення бактерій вздовж ясенного краю через 3 дні може призвести до хронічного запалення, і гінгівіт – початковий прояв цього процесу. Надмірна реакція місцевого імунітету, в т. ч. синтез цитокінів і антитіл за певних умов призводить до порушення зв'язок пародонта й опірного кісткового каркасу, викликаючи пародондит. На ранніх стадіях пародонтиту бактеріальна флора пародонтальної кишені подібна до такої при гінгівіті. Активна інвазія мікроорганізмів в епітеліальні структури пародонта сприймається як перехід гінгівіту в пародонтит.

Бактерії, що проникають у тканини, вражають клітини, виділяючи токсини та продукти метаболізму. Вірулентність бактерій може виражатися у прямому токсичному впливі, що викликає запалення та деструкцію, а також опосередковано, наприклад, шляхом стимуляції імунopatологічних деструктивних реакцій. Компоненти бактерій, пептидоглікани, ліпополісахариди, коротколанцюгові токсичні жирні кислоти також пригнічують функцію імунокомпетентних клітин.

Пародонтит – хронічне запальне захворювання, яке характеризується локальним руйнуванням кісткової та сполучної тканини, індуковане мікрофлорою порожнини рота. В механізмі розвитку хронічного генералізованого

пародонтиту виділяють два напрямки. По-перше, існують певні види мікроорганізмів, які викликають деструктивне ураження тканин пародонта. По-друге, до розвитку пародонтиту призводить збій функціонування захисних механізмів організму.

Тобто, одним із вирішальних факторів, що лежать в основі етіології механізмів ініціювання пародонтиту, є мікроорганізми. У прогресуванні захворювань пародонта мають значення як патогенність мікрофлори, так і показники резистентності організму. Іншим компонентом патогенезу захворювання є комплекс реакцій місцевих та загальних систем захисту та підтримки гомеостазу, які контролюють дії мікроорганізмів на тканини пародонта і багато в чому визначають перебіг пародонтиту.

Мукозальний імунітет забезпечує інтактність слизової оболонки порожнини рота в здоровому організмі без клінічних проявів та елімінації облігатними та факультативних представників нормобіоти. Баланс між мікроорганізмами та місцевими захисними механізмами є необхідною умовою профілактики багатьох запальних захворювань порожнини рота, що необхідно враховувати при призначенні та проведенні антибактеріальної терапії захворювань ротоглотки.

Особливості імунітету при інфекційних захворюваннях різної етіології

Особливості імунної реакції на бактеріальну інфекцію визначається факторами вірулентності бактерій. Основна роль у антибактеріальному імунітеті належить антитілам та фагоцитам. Секреторні антитіла слизових оболонок порожнини рота інактивують токсини та ферменти патогенності бактеріальної клітини, опсонізують антигени бактерій та запускають механізм імунного фагоцитозу. Фагоцити здійснюють поглинання та руйнування бактеріальних клітин та антитілозалежний бактеріоліз.

Низка патогенних бактерій (мікобактерії, бруцели та деякі інші) мають підвищену стійкість до дії лізоциму слини, комплекменту і фагоцитозу. У випадку інфекцій, викликаних такими бактеріями, фагоцитоз і гуморальна реакція виявляються неспроможними знищити збудника, тому стає задіяна клітинна ланка імунітету. У разі недостатньої активності цитотоксичних лімфоцитів інфекційний процес набуває хронічного перебігу, можливий розвиток алергічних реакцій уповільненого типу.

Особливості імунної реакції на вірусну інфекцію обумовлюються двома формами існування вірусів, а саме внутрішньоклітинною і позаклітинною. Основні фактори противірусного захисту слизових оболонок порожнини рота представлені інтерфероном (ІФН), специфічними антитілами, природними кілерами та цитотоксичними Т-лімфоцитами. Специфічні антитіла здатні нейтралізувати тільки позаклітинні віруси, зв'язуючи їхні антигени. Надалі імунний фагоцитоз елімінує такі комплекси.

До основних механізмів захисту клітин від вірусної інфекції відносять специфічні низькомолекулярні глікопротеїни, які отримали назву інтерферони (від лат. *inter* «взаємно, між собою» і *ferio* «вдаряю, вражаю»). Вони секретуються клітинами у позаклітинну рідину і через рецептори діють на інші клітини, підвищуючи стійкість до внутрішньоклітинних мікроорганізмів, насамперед вірусів. З медичної точки зору найбільш важливою є противірусна функція ІФН I типу. Утворення інтерферону можуть стимулювати як інтактні віруси, так і інактивовані віруси, дволанцюгові РНК, синтетичні дволанцюгові олігонуклеотиди.

При виявленні вірусів інфіковані клітини виробляють інтерферон. Макрофаги та дендритні клітини, відповідальні за розвиток вродженого імунітету, виробляють ІФН I типу. Зокрема, плазмоцити та дендритні клітини виробляють велику кількість ІФН- α . Неімунні клітини, такі як фібробласти та епітеліальні клітини, переважно виробляють ІФН- β .

Інтерферон виходить з інфікованої клітини і зв'язується з рецепторами на мембрані сусідніх клітин, не проникаючи всередину клітини (рис. 5). Взаємодія з інтерфероном робить ці клітини несприйнятливими до вірусу шляхом пригнічення синтезу вірусних білків та в деяких випадках збирання та виходу вірусних частинок, впливаючи на апарат клітини так, що вона стає непридатною для розмноження вірусів. Інтерферон, не маючи прямої противірусної дії, викликає такі зміни в клітині, які перешкоджають розмноженню вірусу. Запущений механізм обмежує поширення інфекційних агентів.

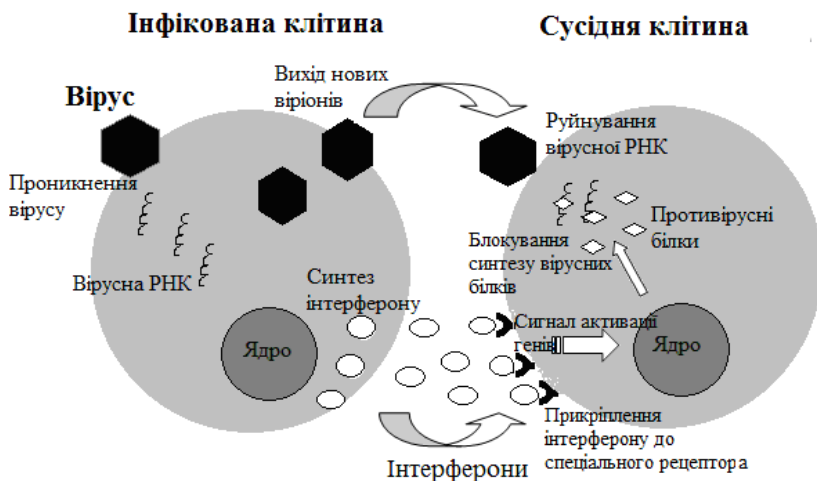


Рис. 5. Механізм противірусної дії інтерферону

Кінцевим результатом дії інтерферону можна розглядати утворення бар'єра зі стійких до вірусу неінфікованих клітин навколо осередку інфекції для обмеження її поширення. Інтерферони відіграють велику роль саме у боротьбі з вірусами, а не у запобіганні вірусним інфекціям. Інтерферон неспецифічний, універсальний, захищає організм від будь-яких вірусів у перші години після зараження, доки мобілізуються основні сили захисту, а саме антитіла, спрямовані проти конкретного вірусу.

Уражена вірусом клітина гине через проникнення до неї вірусу, але при цьому, виробляючи інтерферон, посилює захист сусідніх клітин від вірусів.

Особливості імунної відповіді проти кандидозної інфекції. *C. albicans* є коменсалом людини, тому кандидозна інфекція є переважно ендогенною. Колонізація слизових оболонок грибами *C. albicans* може закінчитися придбанням та збереженням стабільної популяції кандид, яка не дає розвитку клінічної інфекції.

Для виникнення тривалої інфекції імунна система людини повинна бути не в змозі стримувати швидке та масивне зростання грибів. Баланс між механізмами очищення, колонізацією та розвитком кандидозної інфекції залежить від здатності штамів *Candida* модулювати експресію факторів вірулентності у відповідь на зміну навколишнього середовища у поєднанні з компетентністю імунної системи господаря, вираженістю клітинно-опосередкованого імунітету.

Остаточний результат мікробної колонізації визначається взаємодією між клітинами *C. albicans* та системою захисту господаря. Імунітет до кандидозних інфекцій забезпечується сумою місцевих та загальних факторів захисту. При цьому імунні механізми можуть бути різними та залежать від типу кандидозу, виду кандид та морфофункціонального стану фунгальних клітин.

Первинні механізми захисту слизових оболонок перешкоджають колонізації кандид: постійне злущування епітеліоцитів може відігравати роль в обмеженні адгезії, слина створює захисний ефект за рахунок вимивання і приносить низку неспецифічних антимікробних факторів, таких як лактоферин, лізоцим, лактопероксидаза. Крім того, мікроорганізми нормальної мікрофлори забезпечують колонізаційну резистентність, конкуруючи з кандидами за поживні речовини та рецептори епітеліоцитів.

Функціональна активність секреторних антитіл пов'язана з пригніченням адгезії клітин грибів на епітеліоцитах.

Фагоцити забезпечують основну лінію захисту проти інвазивної кандидозної інфекції і можуть бути виявлені як в епітелії, так і у тканинах, що підлягають. В імунокомпетентному організмі поліморфноядерні лейкоцити та активовані макрофаги поглинають дріжджові форми кандид та короткі гіфи, а потім руйнують їх. При цьому частина поглинених кандид уникає внутрішньоклітинного знищення і навіть здатна до формування

міцелію всередині поліморфноядерних лейкоцитів. Великі гіфи піддаються атаці з боку агресивних факторів, що виділяються фагоцитами у зовнішнє середовище. Активність макрофагів та поліморфноядерних лейкоцитів посилюється під дією цитокінів. Різні опсонічні фактори підвищують ефективність взаємодії фагоцитарних клітин і кандид. Так, фагоцитарна активність поліморфноядерних лейкоцитів та макрофагів значно збільшується у присутності сироваткових антитіл. Крім того, кандиди активують комплемент альтернативним шляхом, при цьому опсонічні субкомпоненти С3-фактора комплементу сприяють контакту між мікроорганізмами і рецепторами фагоцитарних клітин. Проте *C. albicans* мають механізм «вислизання» від фагоцитозу завдяки наявності власних рецепторів для С3d- (тільки у гіфальних форм) та іС3b-факторів комплементу. Конкурентне зв'язування рецепторами кандид опсонічних молекул системи комплементу блокує специфічне розпізнавання іС3b- та С3d-опсонінів фагоцитами та знижує ефективність опсонінзалежного фагоцитозу.

З іншого боку, є механізми, які сприяють фагоцитозу. Так, сироватковий вітронектин, зв'язуючись з кандидами, посилює їхню адгезію до макрофагів. Крім того, макрофаги здатні безпосередньо зв'язуватися з дріжджовими формами кандид через манозні рецептори. У гіфальних формах поверхневі манопротеїни відсутні, що дає гіфам додаткову можливість уникати контакту з макрофагами.

У розвитку імунної відповіді проти кандид беруть участь як цитотоксичні Т-лімфоцити, так і Т-хелпери. При цьому у забезпеченні резистентності слизових оболонок до кандидозу чільне місце відводиться Th1-залежним реакціям. Проліферація Т-лімфоцитів веде до продукції ряду цитокінів (γ-інтерферону, інтерлейкіну-2 та гранулоцит-макрофагального колонієстимулюючого фактора), здатних стимулювати фагоцитарну активність макрофагів щодо грибів роду *Candida*. Натуральні кілери (NK-клітини) також можуть мати цитотоксичну дію на деякі види кандид. Щодо *C. albicans* вони мають незначну власну цитотоксичність, але здатні посилювати свою дію під впливом інтерлейкіну-2.

Рівновага між колонізацією слизових оболонок кандидами та розвитком інфекції значною мірою залежить від ефективності захисту організму господаря. Розвиток кандидозу здебільшого є відображенням імунодефіциту макроорганізму і частіше пов'язаний зі зниженням функцій Т-клітинної ланки, ніж із дефектами гуморального імунітету. Тому щодо запобігання кандидозній інфекції клітинно-опосередкований імунітет має більше значення, ніж сироваткові антитіла. Можливо, що клітинні фактори забезпечують головну форму захисту при шкірно-слизовій інфекції, тоді як запобігання дисемінації кандид обумовлено ефективністю специфічних сироваткових антитіл.

Основними клітинами-ефекторами при кандидозі є нейтрофіли та макрофаги, що забезпечують антифунгальний захист як при місцевій, так і при системній інфекції.

Алергічні реакції у порожнині рота

Алергія або алергічна реакція – це результат неадекватної імунної відповіді на повторне потрапляння в організм певних речовин (агентів), наслідком якого є порушення функціонування органів, окремих систем або всього організму, що супроводжується пошкодженням власних тканин.

Причиною алергії може бути дія найрізноманітніших речовин з антигенними властивостями (алергенів), які викликають в організмі імунну відповідь гуморального або клітинного типу.

Алергічні реакції в порожнині рота в стоматологічній практиці можуть бути викликані наступними подразниками (алергенами).

- Зубною анестезією, тобто знеболюючими (анестетиками). Переважно це багатокомпонентні препарати і на один з них може виникати подібна реакція. Алергія на анестезію провокує контактний дерматит, припухлість у місці введення, свербіж, висип. У стоматологічній практиці така алергія є однією з найчастіших.

- Латексними матеріалами (кофердамом, медичними рукавичками). Реакція найчастіше місцева.

- Пломбувальними матеріалами. Виникає рідко і залежить від якості матеріалів. Проявами є біль у зубі і набряклість або почервоніння ясен.

- Брекетами та зубними протезами. Також виникає рідко і зумовлена якістю металу.

- Імплантатами. Титан, який у них міститься, викликає алергічні реакції, проте значно рідше за інші стоматологічні матеріали.

За механізмом алергічні реакції можуть мати негайний або уповільнений тип. При алергічній реакції негайного типу (I тип) імуноглобуліни IgE після первинного контакту з алергеном поширюються по організму, надходять до тканин і взаємодіють з опасистими клітинами та базофілами. При повторному введенні алергену вони відразу ж реагують з ним, що спричиняє синтез біологічно активних речовин і розвиток фізіологічних реакцій, ознаки яких проявляються протягом хвилин. До реакцій негайного типу відносять анафілактичний шок, набряк Квінке, кропив'янку.

За іншим механізмом (III тип) імунні комплекси антиген-антитіло IgG можуть відкладатися в тканинах, активувати систему комплементу і поліморфноядерні лейкоцити, що призводить до запальних процесів у зоні ураження. Прикладами таких реакцій є сироваткова хвороба, феномен Артюса, постгерпетична багатоформна еритема.

При виробленні переважно Т-лімфоцитів розвивається алергічна реакція уповільненого (клітинного) типу або гіперчутливість II типу. У цьому випадку при повторному потрапленні алергену в тканини виходять сенсибілізовані Т-лімфоцити, які синтезують цитокіни і активують макрофаги, викликаючи уповільнену алергічну реакцію, ознаки якої з'являються протягом декількох годин і наростають протягом першої доби. Клітинний тип алергії розвивається при кандидозі, актиномікозі, туберкульозі, сифілісі, паразитарних інфекціях. Вони можуть бути викликані хімічними речовинами, медикаментами, засобами косметики, матеріалами зубних протезів (пластмаси, метали, амальгама), ретгеноконтрастними речовинами, харчовими продуктами тощо. Клінічно алергічні ураження уповільненого типу проявляються у вигляді катарального, катарально-геморагічного, міхурово-ерозивного, виразково-некротичного стоматиту, багатоформної ексудативної еритеми, хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту, протезного стоматиту, синдрому Стивенса – Джонсона, синдрому Лайєла та ін.

Гострі алергічні реакції, такі як набряк Квінке, анафілактичний шок, токсико-алергічний дерматит, багатоформна ексудативна еритема та ін. можуть проявляти себе поряд зі змінами інших органів, ушкодженням слизової оболонки порожнини рота.

При набряку Квінке виникає локальний набряк шкіри та підшкірної клітковини, який супроводжується набряком слизових оболонок у поєднанні з кропив'янкою або без неї. При локалізації набряку на обличчі насамперед він проявляється на шкірі губ, повік. Якщо до процесу залучена слизова, типова локалізація – губи, язик, горло. Найбільш небезпечні для життя набряк гортані та викликана ним асфіксія.

Багатоформна ексудативна еритема – гостре алергічне захворювання, для якого характерні поліморфні висипи на шкірі та слизових оболонках, циклічність перебігу та схильність до рецидивів, особливо восени та навесні. Виділяють дві форми багатоформної ексудативної еритеми – інфекційно-алергічну та токсико-алергічну. Перша є проявом бактеріальної, а друга – медикаментозної алергії. Розвиток бактеріально-алергічної форми пов'язаний з наявністю вогнищ хронічної інфекції в організмі: в мигдаликах, пазухах носа, зубах із некротизованою пульпою, періодонті та інших органах. Токсико-алергічна форма може виникнути внаслідок прийому антибіотиків, сульфаніламідів.

Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит – хронічне запальне захворювання слизової оболонки порожнини рота, яке характеризується появою афт і протікає з періодичними ремісіями і частими загостреннями. Причини хвороби: алергічні стани, що супроводжуються гіперчутливістю до лікарських, харчових, мікробних та вірусних алергенів; порушення функції шлунково-кишкового тракту; респіраторні інфекції; травми слизової оболонки.

Дослідження слини з метою оцінювання імунного статусу організму, особливо органів порожнини рота

Імунний статус – це показники роботи імунної системи. Оцінювання його полягає у дослідженні кількісних показників компонентів імунної системи та визначенні їх функціональної активності. Аналіз на імунний статус передбачає дослідження деяких компонентів – клітинного, гуморального, неспецифічного імунітету.

Існують скринінгові тести оцінки імунного статусу, які дозволяють швидко оцінити основні показники імунної системи.

Стандартний скринінговий тест передбачає наступне:

- підрахунок абсолютної кількості лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів та тромбоцитів;
- визначення концентрації імуноглобулінів різних класів;
- визначення гемолітичної активності системи комплементу;
- проведення шкірних тестів гіперчутливості уповільненого типу.

Більш детальне вивчення імунного статусу полягає у дослідженні кількості та функціональної активності клітинної та гуморальної ланок імунної системи:

- дослідження фагоцитарної функції;
- дослідження системи комплементу;
- вивчення Т-системи імунітету;
- дослідження В-системи імунітету.

Сучасні технології дослідження білків у біологічних рідинах дозволяють виявити рівень різних імунних показників та їхню біологічну активність у слині.

Розвиток запальних реакцій регулюється цитокиновою реакцією, а також накопиченням імуноглобулінів. Визначення вмісту в слині імуноглобулінів класів А, М і G, прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8, фактора некрозу пухлин- α) і протизапальних (інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-10) проводять методом імуоферментного аналізу.

Активність лізоциму у слині визначають за методом О. В. Бухаріна, який ґрунтується на здатності лізоциму ротової рідини розщеплювати полісахариди клітинної оболонки бактерій роду *Micrococcus lysodeikticus*. Активність ферменту визначають за зміною каламутності суспензії мікроорганізму після інкубації зі слиною нефелометричним методом.

Для оцінювання стану факторів вродженої резистентності визначають фагоцитоз, комплемент, інтерфероновий статус, колонізаційну резистентність. Функціональну активність фагоцитів визначають за їх рухливістю, адгезією, поглинанням, дегрануляцією клітин, внутрішньоклітинним кілінгом

і розщепленням захоплених частинок, утворенням активних форм кисню. Із цією метою використовують такі тести, як визначення фагоцитарного індексу, НСТ-тест (нітросиній тетразолій), хемілюмінесценцію та ін. Стан системи комплементу визначають у реакції гемолізу. Інтерфероновий статус виявляють шляхом титрування на культурі клітин рівня інтерферону. Колонізаційну резистентність визначають за ступенем дисбіозу різних біотопів організму мікробіологічним методом.

Для діагностики алергічних захворювань використовують специфічні та неспецифічні тести, зокрема, шкірні алергічні проби (аплікаційні, скарифікаційні, внутрішньошкірні) та реакції (реакція бласттрансформації лімфоцитів, тест альтерації нейтрофілів, показник ушкодження нейтрофілів).

Алгоритм визначення активності лізоциму у слині

Хід роботи

Для проведення досліджень провести збір нестимульованої ротової рідини кількістю 1 мл у пробірку. Збирають слину після споліскування порожнини рота водою.

1. Підписати пробірки (1:100, 1:200 тощо).

2. Приготувати розведення слини. Для цього спочатку у всі пробірки розлити по 1 мл фізрозчину. Потім 1 пробірку (розведення 1:100) додати 1 мл слини, пробірку струсити для перемішування рідини. Із 1 пробірки перенести 1 мл рідини перенести у 2-у пробірку (розведення 1:200), струсити. Такі ж маніпуляції провести з рештою пробірок. Із останньої 5-ї (розведення 1:1600) видалити 1 мл рідини для отримання однакового об'єму. У контрольну (шосту пробірку) слину не додавати.

3. Приготувати суспензію бактерій *M. lysodeikticus*. Для цього взяти 7–8 мл фізрозчину та стерильною петлею внести культуру мікроорганізму.

4. До всіх пробірок (6 шт.) додати по 1 мл суспензії мікрокока.

5. Проби інкубувати в термостаті 30 хв за 37 °С.

6. Врахувати результати: порівняти каламутність досліджуваних пробірок із контрольною та відзначити «+» – зростання мікроорганізмів, «-» – відсутність зростання мікроорганізмів.

Термінологія. Вроджений та набутий імунітет, лізоцим, лактоферин, пероксидаза, нуклеази, комплемент, інтерферон, муцини, імуноглобуліни, антигенпрезентуючі клітини, Т- та В-лімфоцити, інтерлейкіни.

ЗАПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЗНАТЬ.

1. Які механізми протимікробного захисту виділяють залежно від специфічності?
2. Які фактори неспецифічного захисту діють у порожнині рота?
3. Які фактори специфічної резистентності діють у порожнині рота?
4. Якими структурами у ротовій порожнині представлена імунна система?
5. Які гуморальні та клітинні фактори резистентності діють у слині?
6. Концентрація якого імуноглобуліну в ротовій порожнині найбільша?
7. Перерахуйте специфічні та неспецифічні клітинні фактори резистентності порожнини рота.
8. Які особливості будови секреторного імуноглобуліну та яка його функція?
9. Яка роль цитокінів у мукозальному імунитеті? Які клітини їх синтезують?
10. У чому полягає кооперація клітин в імунній відповіді?
11. Охарактеризуйте імунопатологічні механізми у розвитку карієсу, захворюваннях пародонта.
12. Чим обумовлена колонізаційна резистентність слизових оболонок порожнини рота?
13. Яка роль мікрофлори порожнини рота щодо розвитку запальних процесів у тканинах пародонта?
14. Які особливості механізмів імунного захисту порожнини рота при бактеріальних, вірусних та грибкових інфекційних захворюваннях?
15. Які механізми та основні прояви алергічних реакцій у порожнині рота?

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Комплемент – це:
 - a) білок на поверхні лейкоцитів;
 - b) рецептор В-лімфоцитів;
 - c) система білків сироватки крові теплокровних;
 - d) антиген Т-хелперів;
 - e) фактор набутного імунітету.
2. Основним гуморальним фактором місцевого специфічного імунітету порожнини рота є:
 - a) sIg A;
 - b) комплемент;
 - c) Ig M;
 - d) інтерферон;
 - e) лізоцим.
3. Антитіла синтезуються:
 - a) Т-лімфоцитами;
 - b) макрофагами;
 - c) нейтрофілами;
 - d) плазмоцитами;
 - e) незрілими В-лімфоцитами.

4. Лімфоцити відіграють основну роль у реакціях:
- a) згортання крові;
 - b) гемолізу;
 - c) фагоцитозу;
 - d) лізису бактерій;
 - e) імунітету.
5. Вкажіть клітини, які не беруть участі у формуванні неспецифічної резистентності ротової порожнини:
- a) моноцити;
 - b) нейтрофіли;
 - c) плазмоцити;
 - d) фібробласти;
 - e) епітеліальні клітини.
6. Назвіть механізм дії лізоциму:
- a) розщеплює пептидоглікан;
 - b) інактивує екзотоксини;
 - c) руйнує капсулу бактерій;
 - d) розщеплює нуклеїнові кислоти;
 - e) блокує рецептори бактерій.
7. Вкажіть гуморальні фактори неспецифічного захисту порожнини рота, які мають протівірусну активність:
- a) лізоцим;
 - b) секреторний Ig A;
 - c) білки комплексу;
 - d) інтерферони;
 - e) Ig G.
8. Факторами набутого імунітету є:
- a) T-лімфоцити;
 - b) макрофаги;
 - c) інтерферон;
 - d) нейтрофіли;
 - e) лактоферин.
9. Факторами неспецифічної резистентності ротової рідини є:
- a) секреторний імуноглобулін A;
 - b) плазмоцити;
 - c) T-супресори;
 - d) каталаза;
 - e) мієлопероксидаза.
10. Колонізаційна резистентність слизових оболонок порожнини рота поряд із дією факторів неспецифічної резистентності та набутого імунітету забезпечується впливом:
- a) антитіл класу M;
 - b) кислого рН;
 - c) мікробіоти;
 - d) субфебрильної температури;
 - e) опасистих клітин.

Відповіді на тестові завдання

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
c	a	d	e	c	a	d	a	e	c

ЛІТЕРАТУРА

Основна

1. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія : підручник / В. П. Широбоков та ін. ; за ред. В. П. Широбокова. 3-тє вид., онов. та допов. Вінниця : Нова книга, 2021. 920 с.
2. Медична мікробіологія. Посібник з мікробних інфекцій : патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль : пер. 19-го англ. вид. : у 2 т. /за ред. М. Р. Барера, В. Ірвінга, Е. Свонна, Н. Перери; наук. ред., пер. С. Климнюк, В. Мінухін, С. Похил. Київ : ВСВ «Медицина», 2020. Т. I. 434 с. 2021. Т. II. 386 с.
3. Murray P. R., Rosenthal Ken S., Pfaller M. A. Medical microbiology. 9th ed. Philadelphia : Elsevier Inc, 2020. 872 p.
4. Talaro K. P., Chess B. Foundations in microbiology. 11th ed. New York : McGraw-Hill Education, 2021. 976 p.

Додаткова

1. Levinson Warren E. Review of Medical Microbiology and Immunology. 14th ed, Kindle Edition, McGraw-Hill Prof Med. 2022. 880 p.
2. Данилейченко В. В., Федечко Й. М., Корнійчук О. П., Солонинко І. І. Мікробіологія з основами імунології : підручник./ 3-тє вид. , стереотипне. Київ : ВСВ «Медицина», 2020. 384 с.
3. Мікробіологія, вірусологія та імунологія в запитаннях і відповідях : навч. посіб. / за заг. ред. В. П. Широбокова, С. І. Климнюка. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. 340 с.

Навчальне видання

ФАКТОРИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТОСТІ ТА НАБУТОГО ІМУНІТЕТУ ПОРОЖНИНИ РОТА

**Методичні вказівки для студентів II–III курсів
за спеціальностями
«Медицина», «Педіатрія», «Стоматологія»
освітньо-кваліфікаційного рівня «Магістр»**

Упорядник Коваленко Наталія Іллівна

Відповідальний за випуск

Н. І. Коваленко



Редактор Є. В. Рубцова
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко
Комп'ютерний набір Н. І. Коваленко

Формат А5. Ум. друк. арк. 2,0. Зам. № 25-111

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@kntmu.edu.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.